



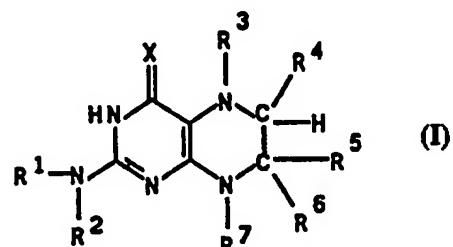
(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 475/04, 475/06, A61K 31/505		A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 95/32203
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 30. November 1995 (30.11.95)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP95/01785		(81) Bestimmungsstaaten: CA, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 11. Mai 1995 (11.05.95)			
(30) Prioritätsdaten: P 44 18 097.7 24. Mai 1994 (24.05.94) DE		Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Brüningstrasse 50, D-65929 Frankfurt am Main (DE).			
(72) Erfinder; und			
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): Pfleiderer, Wolfgang [DE/DE]; Lindauer Strasse 47, D-78464 Konstanz (DE). SCHMIDT, Harald [DE/DE]; Lorettoweg 19, D-97337 Dettelbach (DE). HENNING, Rainer [DE/JP]; Sannencho Building 3F, 40-17, Nishihara 3-chome, Shibuya-ku, Tokyo 151 (JP).			
(74) Anwalt: MULEY, Ralf; Hoechst Aktiengesellschaft, Werk Cassella, Hanauer Landstrasse 526, D-60386 Frankfurt am Main (DE).			

(54) Title: USE OF TETRAHYDROPTERIDINE DERIVATIVES AS NO-SYNTASE INHIBITORS

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON TETRAHYDROPTERIDIN-DERIVATEN ALS HEMMSTOFFE DER NO-SYNTASE

(57) Abstract

The present invention relates to the use of pteridine derivatives of general formula (I) in which X is O or NH and R⁴ may, for instance, be hydrogen, phenyl or the radical R^{4a}-CH₂ and R^{4a} is e.g. hydrogen, (C₁-C₄)-alkyl mercapto, the radical -NR¹¹R¹² or the radical -OR¹³, and in which R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷, R¹¹, R¹² and R¹³ have the meanings given in claim 1, which are carbon monoxide-synthase inhibitors, for the treatment of diseases caused by a raised carbon monoxide level.



(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Pteridin-Derivaten der allgemeinen Formel (I), in der X für O oder NH steht und R⁴ z.B. für Wasserstoff, Phenyl oder den Rest R^{4a}-CH₂- steht und R^{4a} z.B. für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkylmercapto, den Rest -NR¹¹R¹² oder den Rest -OR¹³ steht, und in der R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷, R¹¹, R¹² und R¹³ die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, die Hemmstoffe der Stickstoffmonoxid-Synthase sind, zur Behandlung von Krankheiten, die durch einen erhöhten Stickstoffmonoxid-Spiegel bedingt sind.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

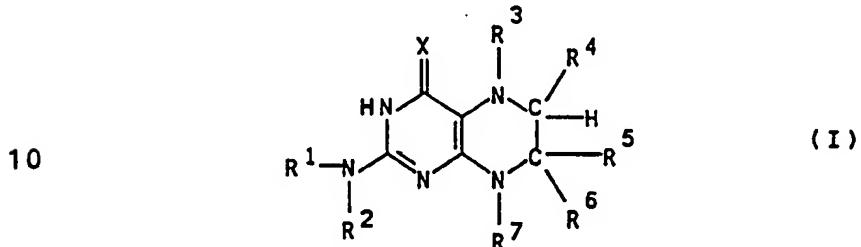
Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

-1-

1 **Verwendung von Tetrahydropteridin-Derivaten als Hemm-
stoffe der NO-Synthase**

5 Die vorliegende Erfindung betrifft Pteridin-Derivate der
allgemeinen Formel I,



15 die aufgrund ihrer Fähigkeit zur Modulation der körpereigenen Stickstoffmonoxid-Produktion wertvolle Arzneimittel zur Vorbeugung und Bekämpfung von Krankheitszuständen sind, die durch einen gestörten Stickstoffmonoxid-Spiegel gekennzeichnet sind.

20 Stickstoffmonoxid (NO) spielt in verschiedensten physiologischen Prozessen eine bedeutende Rolle (siehe z.B. R.Henning, Nachr. Chem. Tech. Lab. 41 (1993), 413; H.H.H.W.Schmidt et al., Biochim. Biophys. Acta 1178 (1993), 153).

25 Es wirkt z.B. relaxierend auf die glatte Gefäßmuskulatur und ist auf diese Weise maßgeblich an der Regulierung des Blutdrucks beteiligt, es steuert über eine Hemmung der Thrombocytenaggregation die Blutgerinnung, und es ist beispielsweise im Gehirn als Neurotransmitter in den Aufbau des Langzeitgedächtnisses involviert. In den NANC-Nerven des peripheren Nervensystems fungiert NO ebenfalls als Botenstoff. Die zelltoxische Wirkung des NO wird von Macrophagen für die Infektionsabwehr ausgenutzt.

1 Endogenes NO wird mit Hilfe mindestens drei verschiedener
NO-Synthase-Isoenzyme aus Arginin gebildet (siehe z.B.
J.F.Kerwin, Jr., M.Heller, Med. Res. Rev. 14 (1994), 23).
Sie unterscheiden sich bezüglich ihrer Lokalisation im
5 Organismus, ihrer Regulierbarkeit durch Ca^{2+} /Calmodulin
sowie ihrer Induzierbarkeit durch Endotoxine und Cytokine.
Die konstitutiven, calciumabhängigen NO-Synthasen
finden sich beispielsweise in Endothel (Typ III) und im
10 Gehirn (Typ I) und sind dort in die Regulation von Blut-
druck und -gerinnung bzw. in Reizleitungsprozesse invol-
viert. Die cytokin-induzierbare, calciumunabhängige Iso-
form (Typ II) tritt in Macrophagen, Glattmuskelzellen und
15 Hepatocyten auf. Sie ist in der Lage, über einen lan-
gen Zeitraum relativ große Mengen NO zu produzieren und
wird für entzündliche Prozesse und die zelltoxische Akti-
vität der Macrophagen verantwortlich gemacht.

Ein gestörter NO-Haushalt hat schwerwiegende Erkrankungen
und Schädigungen zur Folge. So führt die exzessive Bil-
20 dung von NO im septischen oder hämorrhagischen Schock zu
massiven pathologischen Blutdruckabfällen. Übersteigerte
NO-Produktion ist an der Entstehung von Typ-1-Diabetes
und Atherosklerose beteiligt und scheint auch für die
25 glutamatinduzierte Neurotoxizität nach cerebraler Ischä-
mie verantwortlich zu sein. Hohe NO-Konzentrationen kön-
nen darüberhinaus durch Desaminierung von Cytosin zu DNA-
Schädigungen führen. Beispiele für Erkrankungen, die
durch einen Mangel an endogenem NO mittelbar oder unmit-
telbar hervorgerufen werden, sind arterieller Bluthoch-
30 druck, Störungen der Hämostase, koronare Herzkrankheit
und die erektilen Dysfunktionen.

Der Ansatz, eine Modulation der NO-Produktion zur Be-
handlung dieser Krankheitsbilder zu verwenden, wurde bis-

1 lang nur mit Hilfe von Arginin-Analoga realisiert
(GB-A-2240041; WO-A-93/13055). Als weitere potentielle
NO-Synthase-Hemmstoffe werden in der Literatur N-Imino-
ethylornithin (McCall et al., Br.J.Pharmacol. 102 (1991),
5 234), Aminoguanidin (T.P.Misko et al, Eur.J.Pharmacol.
233 (1993), 119; EP-A-547588) und 7-Nitroindazol
(P.K.Moore et al, Br.J.Pharmacol. 108 (1993), 296) diskutiert.

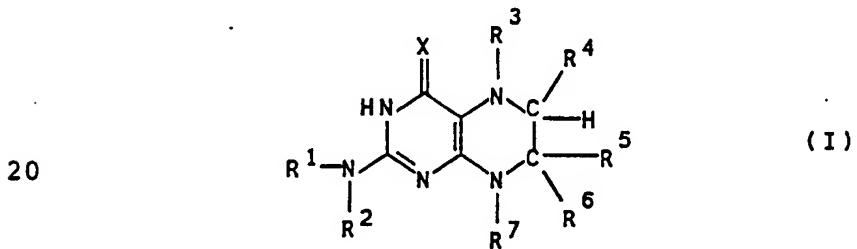
10 Verschiedene Pteridin-Derivate kommen in der Natur vor,
und auch Verwendungen von Pteridin-Derivaten als Pharma-
Wirkstoffe sind beschrieben. So betrifft die EP-B-108 890
den Einsatz von Pteridin-Derivaten zur Behandlung von
Krankheiten, die auf einen Katecholamin-Mangel zurück-
15 gehen, wie etwa der Parkinson'schen Krankheit, und die
Anwendung von Pteridinen zur Behandlung der Phenylketo-
nurie (siehe auch E.C.Bigham et al., Chemistry and
Biology of Pteridines (1986), S.111, Walter de Gruyter &
Co., Berlin, New York); dazu gehören auch bestimmte Ver-
20 bindungen der allgemeinen Formel I, in der X für Sauer-
stoff steht und R¹, R², R³ und R⁷ gleichzeitig für Was-
serstoff stehen. Die Wirkung des natürlich vorkommenden
5,6,7,8-Tetrahydrobiopterins und von Analoga dieser Sub-
stanz auf die NO-Produktion wurde z.B. von Kwon et al.
25 (J.Biol.Chem. 264 (1989), 20496) oder Giovanelli et al.
(Proc.Natl.Acad.Sci. USA 88 (1991), 7091) untersucht.
Danach stimuliert Tetrahydrobiopterin die NO-Produktion
und ist ein Cofaktor der NO-Synthasen. Eine Stimulation
der NO-Produktion wurde auch für das 7,8-Dihydrobiopterin.
30 gefunden. Nach Overfeld et al.(Br.J.Pharmacol.107 (1992),
1008) kann 5,6,7,8-Tetrahydrobiopterin aber auch hemmend
auf die NO-Produktion wirken. Der Effekt ist konzenta-
tionsabhängig.

35 Über eine Erhöhung der NO-Synthase-Aktivität durch

1 6-Methyl-5,6,7,8-tetrahydropterin berichten Hevel und
Marletta (Biochemistry 31 (1992), 7160). Von Giovanelli
et al. (loc. cit.) wurde diese nur bei höheren Konzentra-
tionen beobachtet. Verschiedene andere Pterin-Derivate
5 zeigten in diesen Untersuchungen keine signifikanten
Effekte.

Überraschend wurde nun gefunden, daß Pteridin-Derivate
der allgemeinen Formel I insbesondere hemmend die endoge-
10 ne NO-Produktion modulieren und somit als Arzneimittel
bei Krankheiten geeignet sind, die durch einen überhöhten
NO-Spiegel charakterisiert sind.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung
15 von Pteridin-Derivaten der allgemeinen Formel I,



in der

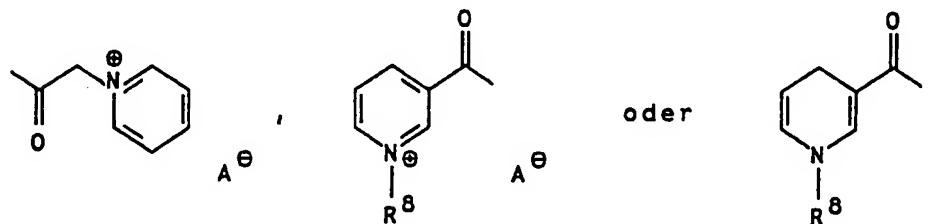
25 X für O oder NH steht;

R¹ für Wasserstoff, Methyl, (C₁-C₅)-Alkanoyl, Nicotinoyl
oder (1-Methyl-3-pyridinio)carbonyl steht;

R² für Wasserstoff oder Methyl steht;

R³ für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Benzyl, (C₁-C₅)-Alka-
noyl, unsubstituiertes Benzoyl, substituiertes Ben-
30 zoyl, Pyridoyl, Thienylcarbonyl, einen der Reste

35



1 den Rest $R^9R^{9a}N-CO-$, den Rest $R^9R^{9a}N-CS-$, Phenoxy-
 carbonyl oder Benzyloxycarbonyl steht;
 5 R^4 für Wasserstoff, (C_2-C_5)-Alkyl, unsubstituiertes
 Phenyl, substituiertes Phenyl oder den Rest $R^{4a}-CH_2-$
 10 R^{4a} für Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkylmercapto, den Rest
 $-S(O)_mR^{10}$, wobei m für die Zahlen 1 oder 2 steht, den
 Rest $-NR^{11}R^{12}$ oder den Rest $-OR^{13}$ steht oder
 15 R^3 und R^{4a} zusammen für die Gruppierung $-CO-O-$ stehen,
 wobei deren Carbonyl-C-Atom an die 5-Position des
 Pteridinmoleküls gebunden ist;
 20 R^5 für Wasserstoff, Methyl oder Phenyl steht;
 R^6 für Wasserstoff oder Methyl steht;
 R^7 für Wasserstoff oder Methyl steht;
 25 R^8 für (C_1-C_{10})-Alkyl oder Benzyl steht;
 R^9 für Wasserstoff, (C_1-C_6)-Alkyl, Cyclohexyl, Phenyl
 oder Benzoyl steht;
 R^{9a} für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht;
 R^{10} für Methyl steht;
 30 R^{11} und R^{12} unabhängig voneinander für Wasserstoff oder
 Methyl stehen;
 R^{13} für Wasserstoff, (C_1-C_{10})-Alkyl, 2-Methoxyethyl,
 Phenyl, 3-Phenylpropyl, 3-Cyclohexylpropyl, (C_1-C_5)-
 Alkanoyl, Hydroxyacetyl, unsubstituiertes oder im
 Alkylteil durch einen Phenylrest substituiertes
 2-Amino- (C_2-C_6) -alkanoyl oder ((C_1-C_2) -Alkoxy)carbo-
 nyl steht;
 35 A^0 für ein pharmakologisch verträgliches Anion steht;
 und ihrer tautomeren Formen sowie ihrer pharmakologisch
 verträglichen Salze zur Vorbeugung und Behandlung von
 Krankheiten, die durch einen erhöhen Stickstoffmonoxid-
 Spiegel bedingt sind.

1 Alkylgruppen können geradkettig oder verzweigt sein. Dies gilt auch, wenn sie in anderen Gruppen, beispielsweise in Alkoxy-, Alkylmercapto-, Alkoxycarbonyl- oder Alkanoylgruppen auftreten. Beispiele für Alkylgruppen, die in den

5 erfundungsgemäß zu verwendenden Verbindungen der allgemeinen Formel als solche, also als $(C_1-C_4)-$, $(C_2-C_5)-$, $(C_1-C_6)-$ oder (C_1-C_{10}) -Alkyl, oder in anderen Gruppen auftreten können, sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl-, n-Butyl, i-Butyl, sek-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl,

10 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, n-Hexyl, n-Heptyl, n-Octyl, n-Nonyl oder n-Decyl. Beispiele speziell für (C_1-C_5) -Alkanoyl sind Formyl, Acetyl, Propionyl, n-Butyryl, i-Butyryl, n-Valeroyl, 3-Methyl-n-butyryl oder 2,2-Dimethylpropionyl. Beispiele für (C_1-C_2) -Alkoxy sind

15 Methoxy und Ethoxy. Beispiele für unsubstituierte oder im Alkylteil durch einen Phenylrest substituiertes 2-Amino- (C_2-C_6) -alkanoyl sind die entsprechenden Reste der Aminosäuren Glycin, Alanin, Valin, Leucin, Isoleucin, Norvalin, Norleucin, Phenylglycin oder Phenylalanin.

20 Substituierte Phenylgruppen und Benzoylgruppen können ein- oder mehrfach substituiert sein, bevorzugt sind sie ein- bis dreifach substituiert. Die Substituenten können sich in beliebigen Positionen befinden, ein einzelner

25 Substituent z.B. in der ortho-, meta- oder para-Position. Bei Mehrfachsubstitution können die Substituenten gleich oder verschieden sein. Als Substituenten können beispielsweise vorliegen (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, Amino, (C_1-C_4) -Alkylamino, Di- $((C_1-C_4)$ -alkyl)amino,

30 (C_1-C_5) -Alkanoylamino, Nitro oder Halogen, wobei nur bis zu zwei Nitrogruppen zugegen sein können. Halogen ist beispielsweise Fluor, Chlor, Brom oder Iod.

35 Pyridoyl kann 2-, 3- oder 4-Pyridoyl sein, wobei 3-Pyridoyl (= Nicotinoyl) bevorzugt ist. Thienylcarbonyl kann

1 2- oder 3-Thienylcarbonyl sein.

Beispiele für Säuren der Formel HA, deren Anion in den erfundungsgemäß zu verwendenden Verbindungen der allgemeinen Formel I vorliegen kann, sind Chlorwasserstoff, 5 Bromwasserstoff, Iodwasserstoff, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Methansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Benzoësäure, Milchsäure, Weinsäure, Citronensäure, Maleinsäure, Fumarsäure. A⁹ 10 kann aber auch für ein Anion einer anderen unter pharmakologischen und pharmazeutischen Aspekten geeigneten anorganischen oder organischen Säuren stehen und kann, wenn die Verbindung der allgemeinen Formel I in Form eines Säureadditionssalzes vorliegt, mit dem durch diese Salzbildung eingebrachten Anion übereinstimmen oder sich 15 davon unterscheiden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können in verschiedenen tautomeren Formen und in verschiedenen stereoisomeren Formen vorliegen. Die vorliegende Erfindung 20 umfaßt nicht nur die Verwendung aller tautomeren Formen, sondern auch die aller stereoisomeren Formen, also z.B. die von reinen Enantiomeren, von Enantiomerengemischen und Racematen, von reinen Diastereomeren und Diastereomerengemischen oder von cis/trans-Isomeren. 25

X steht bevorzugt für Sauerstoff.

Bevorzugt stehen R¹ und R² gleichzeitig für Wasserstoff oder gleichzeitig für Methyl, oder es steht R² für Wasserstoff und gleichzeitig R¹ für (C₁-C₅)-Alkanoyl, insbesondere Acetyl, i-Butyryl oder Pivaloyl, oder für Nicotinoyl oder (1-Methyl-3-pyridinio)carbonyl. Besonders bevorzugt stehen R¹ und R² gleichzeitig für Wasserstoff

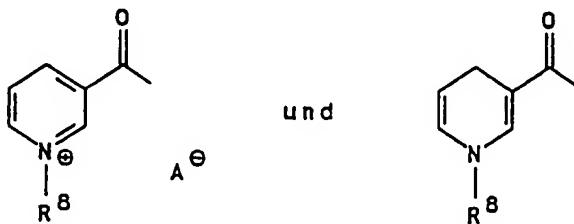
-8-

1 oder R^2 für Wasserstoff und gleichzeitig R^1 für i-Butyryl.

5 R^3 steht bevorzugt für Wasserstoff oder einen Acylrest oder einen (Thio-)Carbamoylrest. Unter Acylresten sind dabei bevorzugt (C_1-C_5)-Alkanoyl, insbesondere Formyl, Acetyl und Pivaloyl, unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach substituiertes Benzoyl, Thienylcarbonyl, sowie Nicotinoyl und die Reste

10

15



20

25

30

zu verstehen, wobei R^8 bevorzugt für Methyl, n-Octyl oder Benzyl steht und bevorzugte Substituenten in substituierten Benzoylgruppen Halogen und Methoxy sind. In den Carbamoylresten $R^9R^{9a}N-CO-$ steht R^9 bevorzugt für Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl, insbesondere tert-Butyl, sowie Cyclohexyl und Phenyl und gleichzeitig R^{9a} für Wasserstoff, oder es stehen R^9 und R^{9a} gleichzeitig für Methyl. In den Thiocarbamoylresten $R^9R^{9a}N-CS-$ steht R^9 bevorzugt für Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl, insbesondere Methyl und Ethyl, sowie für Phenyl und Benzoyl und gleichzeitig R^{9a} für Wasserstoff. Besonders bevorzugt steht R^3 für Wasserstoff, den N-Phenylthiocarbamoylrest, den unsubstituierten Benzoylrest, den Nicotinoylrest oder einen von letzterem durch Alkylierung oder Benzylierung am Nicotinoylstickstoff abgeleiteten 3-Pyridinocarbonylrest oder einen in der 1-Position des Pyridinrings alkylierten oder benzylierten 1,4-Dihydro-3-pyridylcarbonylrest.

1 R^4 steht bevorzugt für Wasserstoff, Phenyl, durch eine Acetylaminogruppe, insbesondere durch eine para-ständige Acetylaminogruppe substituiertes Phenyl oder den Rest $R^{4a}-CH_2-$.

5

R^4a steht bevorzugt für Wasserstoff oder den Rest $-OR^{13}$. Steht R^4 für Wasserstoff oder steht R^4a für Wasserstoff, so ist es besonders bevorzugt, wenn R^3 gleichzeitig für einen Acylrest oder einen (Thio-)Carbamoylrest steht.

10

R^5 steht bevorzugt für Wasserstoff.

R^7 steht bevorzugt für Wasserstoff.

15

R^{9a} steht bevorzugt für Wasserstoff.

Steht R^{13} für Wissenswert, (C_1-C_{10}) Alkyl oder einen Acylrest, insbesondere (C_1-C_5)-Alkanoyl oder unsubstituiertes oder im Alkylteil durch einen Phenylrest substituiertes 2-Amino- (C_2-C_6) -alkanoyl. Besonders bevorzugt steht R^{13} für (C_1-C_{10})-Alkyl oder (C_1-C_5)-Alkanoyl, speziell Acetyl. Steht R^{13} für (C_1-C_{10})-Alkyl, so sind n -Alkylreste sowie i -Propyl, i -Butyl und $tert$ -Butyl bevorzugt.

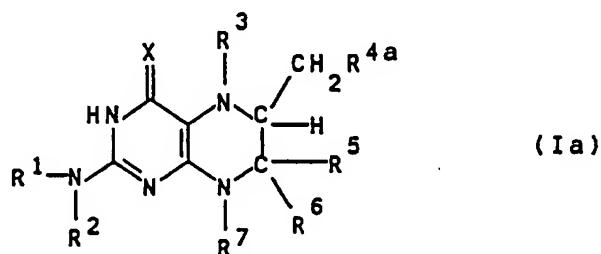
25

Bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der einer oder mehrere Substituenten bevorzugte Bedeutungen haben. Bevorzugt ist weiterhin die Verwendung von Pteridin-Derivaten der allgemeinen Formel

30

Ia.

35



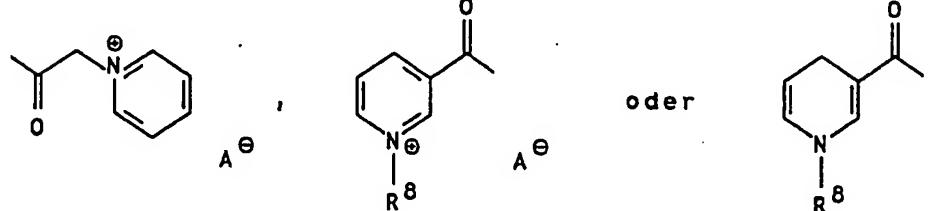
-10-

1 in der

X für O oder NH steht;

R¹ für Wasserstoff, Methyl, (C₁-C₅)-Alkanoyl, Nicotinoyl oder (1-Methyl-3-pyridinio)carbonyl steht;5 R² für Wasserstoff oder Methyl steht;R³ für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Benzyl, (C₁-C₅)-Alkanoyl, Benzoyl, Nicotinoyl, einen der Reste

10



15

den Rest R⁹NH-CO-, den Rest R⁹NH-CS- oder Benzyloxy-carbonyl steht;R^{4a} für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkylmercapto, den Rest -S(O)_mR¹⁰, wobei m für die Zahlen 1 oder 2 steht, den Rest -NR¹¹R¹² oder den Rest -OR¹³ steht oder

20

R³ und R^{4a} zusammen für die Gruppierung -CO-O- stehen, wobei deren Carbonyl-C-Atom an die 5-Position des Pteridinmoleküls gebunden ist;R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl stehen;

25

R⁷ für Wasserstoff oder Methyl steht;R⁸ für (C₁-C₁₀)-Alkyl oder Benzyl steht;R⁹ für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Cyclohexyl, Phenyl oder Benzoyl steht;R¹⁰ für Methyl steht;

30

R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl stehen;R¹³ für Wasserstoff, (C₁-C₁₀)-Alkyl, 2-Methoxyethyl,

1 Phenyl, 3-Phenylpropyl, 3-Cyclohexylpropyl, (C_1-C_5)-
5 Alkanoyl, Hydroxyacetyl, unsubstituiertes oder im
 Alkylteil durch einen Phenylrest substituiertes
 2-Amino- (C_2-C_6) -alkanoyl oder $((C_1-C_2)$ -Alkoxy)carbo-
 nyl steht;
10 A^0 für ein pharmakologisch verträgliches Anion steht;
 und ihrer tautomeren Formen sowie ihrer pharmakologisch
 verträglichen Salze zur Vorbeugung und Behandlung von
 Krankheiten, die durch einen erhöhen Stickstoffmonoxid-
 Spiegel bedingt sind.

15 Besonders bevorzugt erfindungsgemäß zu verwendende Ver-
 bindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in
 denen R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 und R^7 gleichzeitig für Wasser-
 stoff stehen und R^4 für den Rest R^{4a} - CH_2 - steht und darin
 R^{4a} für eine Aminogruppe, eine Methylaminogruppe, eine
 Dimethylaminogruppe, eine (C_1-C_{10}) -Alkyloxygruppe oder
 eine Acetoxygruppe steht. Besonders bevorzugt zu verwen-
 den sind weiterhin diejenigen, in denen R^2 , R^4 , R^5 , R^6
20 und R^7 gleichzeitig für Wasserstoff stehen, R^1 für Was-
 serstoff oder Isobutyryl steht und R^3 für einen Acylrest
 oder einen (Thio-)Carbamoylrest steht. Eine weitere
 Gruppe besonders bevorzugt zu verwendender Verbindungen
 der allgemeinen Formel I sind solche, in denen R^2 , R^6 und
25 R^7 gleichzeitig für Wasserstoff stehen, R^1 für Wasser-
 stoff oder Isobutyryl steht, R^3 für einen Acylrest steht,
 R^4 für Phenyl oder durch eine Acetylaminogruppe, insbe-
 sondere eine para-ständige Acetylaminogruppe, substi-
 tiuiertes Phenyl steht und R^5 für Wasserstoff oder Phenyl
30 steht.

35 Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sind bekannt
 und können nach oder analog zu bekannten Verfahren herge-
 stellt werden. Bekannte Synthesemethoden für Pteridin-
 Derivate der allgemeinen Formel I sind z.B. die Methode

1 von Gabriel-Isay oder die Taylor-Methode (siehe z.B.
D.J.Brown, Fused Pyrimidines III, Pteridines (E.C.Taylor
und A.Weissberger (Ed.), Wiley & Sons, New York)). Im
einzelnen ist die Herstellung von Verbindungen der allge-
5 meinen Formel I z.B. beschrieben in der EP-A-108 890, in
der Dissertationsschrift von Hermann Michael Traub
(Dissertation der Universität Konstanz, Deutschland
(1987)), oder in J. Med. Chem. 30 (1987), 40.

10 Die erfindungsgemäß zu verwendenden Verbindungen der
allgemeinen Formel I können mit anorganischen oder orga-
nischen Säuren Salze bilden. Geeignete Säuren für die
Bildung pharmakologisch annehmbarer Säureadditionssalze
sind beispielsweise: Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff,
15 Naphthalindisulfonsäuren, insbesondere Naphthalindisul-
fonsäure(1,5), Phosphor-, Salpeter-, Schwefel-, Oxal-,
Milch-, Wein-, Essig-, Salicyl-, Benzoe-, Ameisen-, Pro-
pion-, Pivalin-, Diethylessig-, Malon-, Bernstein-,
Pimelin-, Fumar-, Malein-, Apfel-, Sulfamin-, Phenylpro-
20 pion-, Glucon-, Ascorbin-, Isonicotin-, Methansulfon-,
p-Toluolsulfon-, Zitronen- oder Adipinsäure. Die Verbin-
dungen der allgemeinen Formel I können ein oder mehrere,
z.B. zwei oder drei, insbesondere zwei, Säureäquivalente
addieren. Die Säureadditionssalze können wie üblich durch
25 Vereinigung der Komponenten, zweckmäßigerweise in einem
geeigneten Lösungs- oder Verdünnungsmittel, hergestellt
werden. Durch Anionenaustausch können Säureadditionssalze
ineinander überführt werden. A^{Θ} kann ebenso für ein
Anion einer der genannten Säuren stehen. Verbindungen der
30 allgemeinen Formel I, die saure Gruppen enthalten, können
mit anorganischen oder organischen Basen Salze bilden.
Beispielsweise für solche Salze sind z.B. Alkalimetall-
salze, insbesondere Natrium- und Kaliumsalze, oder Ammo-
niumsalze, insbesondere solche mit organischen Resten am
35 Ammoniumstickstoff.

1

Die Hemmung der NO-Freisetzung durch die Verbindungen der allgemeinen Formel I kann durch einen Aktivitätsassay bestimmt werden, der auf Arbeiten von Bredt und Snyder 5 sowie Schmidt et al. basiert (s. D.S.Bredt und S.S. Snyder, Isolation of nitric oxide synthase, a calmodulin-requiring enzyme, Proc.Natl.Acad.Sci. USA 87 (1990), 682; H.H.H.W.Schmidt et al., Purification of a soluble isoform of guanylyl cyclase-activating factor synthase, 10 Proc. Natl.Acad.Sci. USA 88 (1991), 365). Hierbei wird für gereinigte NO-Synthase (NOS) das bei der NO-Bildung anfallende Coprodukt L-Citrullin quantitativ erfaßt. Dies geschieht durch den Einsatz von ^3H -radiomarkiertem L-Arginin als Substrat der Enzymreaktion, das zu ^3H -L- 15 Citrullin und NO umgesetzt wird. Nach Beendigung der Enzyminkubation wird entstandenes L-Citrullin von unverbrauchtem L-Arginin mittels Ionenaustauschchromatographie aus dem Reaktionsgemisch entfernt; die durch Flüssigkeitsszintillationsmessung ermittelte ^3H -Aktivität entspricht dann der Menge an L-Citrullin. Einzelheiten der 20 Durchführung sind weiter unten angegeben.

Krankheiten, die durch einen erhöhten NO-Spiegel entstehen und die somit erfindungsgemäß mit den Verbindungen der allgemeinen Formel I behandelt werden können bzw. 25 denen mit diesen vorgebeugt werden kann, sind insbesondere pathologische Blutdruckabfälle, wie sie beim septischen oder hämorrhagischen Schock, bei der Tumor- bzw. Krebstherapie mit Cytokinen oder bei der Leberzirrhose 30 auftreten. Des weiteren entzündliche Erkrankungen, wie rheumatoide Arthritis und insbesondere Colitis ulcerosa, sowie Insulin-abhängiger Diabetes mellitus und Transplantat-Abstoßungsreaktionen.

35 Aber auch die folgenden Erkrankungen stehen im Zusammen-

1 hang mit einer gesteigerten Produktion von Stickstoffmonoxid und können erfindungsgemäß behandelt bzw. vorgebeugt werden. Im Bereich Herz-Kreislauf sind dies Arteriosklerose, postischämische Gewebeschäden und Infarktschäden, Reperfusionsschäden, Myokarditis auf der Grundlage einer Coxsackie-Virus-Infektion und Kardiomyopathie; im Bereich Nervensystem/Zentrales Nervensystem Neuritiden unterschiedlicher Ätiogenese (Neuritisformen), Enzephalomyelitiden, virale neurodegenerative Erkrankungen, 5 Morbus Alzheimer, Hyperalgesie, Epilepsie und Migräne; im Bereich Niere akutes Nierenversagen sowie Nephritiden unterschiedlicher Ätiogenese, speziell Glomerulonephritis.

10 15 Außerdem sind auch Behandlungen im Bereich des Magens und des Uterus/der Plazenta sowie eine Beeinflussung der Motilität der Spermien Anwendungsgebiete für die Verbindungen der allgemeinen Formel I.

20 25 30 35 Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre pharmakologisch annehmbaren Salze können als Hilfsstoffe in biochemischen und pharmakologischen Untersuchungen in der Forschung und in Diagnoseverfahren eingesetzt werden, und sie können am Tier, bevorzugt am Säugetier, und insbesondere am Menschen als Heilmittel für sich allein, in Mischungen untereinander oder in Form von pharmazeutischen Zubereitungen verabreicht werden, die eine enterale oder parenterale Anwendung gestatten und die als aktiven Bestandteil eine wirksame Dosis mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel I oder eines Salzes davon, neben üblichen pharmazeutisch einwandfreien Träger- und Zusatzstoffen, enthalten.

Die Heilmittel können oral, z.B. in Form von Pillen, Tablletten, Lacktabletten, Dragees, Hart- und Weichgelatine-

1 kapseln, Lösungen, Sirupen, Emulsionen oder Suspensionen
oder Aerosolmischungen verabreicht werden. Die Verabrei-
chung kann aber auch rektal, z.B. in Form von Supposito-
rien, oder parenteral, z.B. in Form von Injektionslösun-
5 gen oder Infusionslösungen, oder perkutan, z.B. in Form
von Salben oder Tinkturen, erfolgen.

Die pharmazeutischen Präparate können neben den Wirk- und
Trägerstoffen noch Zusatzstoffe, wie z.B. Füllstoffe,
10 Streck-, Spreng-, Binde-, Gleit-, Netz-, Stabilisie-
rungs-, Emulgier-, Konservierungs-, Süß-, Färbe-, Ge-
schmacks- oder Aromatisierungs-Mittel, Puffersubstanzen,
ferner Lösungsmittel oder Lösungsvermittler oder Mittel
zur Erzielung eines Depoteffekts, sowie Salze zur Ver-
15 änderung des osmotischen Drucks, Überzugsmittel oder
Antioxidantien enthalten. Sie können auch zwei oder meh-
rere Verbindungen der allgemeinen Formel I oder ihrer
pharmakologisch annehmbaren Salze und noch andere thera-
peutisch wirksame Stoffe enthalten.

20 Derartige andere therapeutisch wirksame Substanzen sind
beispielsweise: β -Rezeptorenblocker, wie z.B. Propranolol, Pindolol, Metoprolol; Vasodilatatoren, wie z.B.
Carbocromen; Beruhigungsmittel, wie z.B. Barbitursäure-
25 derivate, 1,4-Benzodiazepine und Meprobamat; Diuretica,
wie z.B. Chlorothiazid; das Herz tonisierende Mittel, wie
z.B. Digitalispräparate; blutdrucksenkende Mittel, wie
z.B. Hydralazin, Dihydralazin, Ramipril, Prazosin, Cloni-
din, Rauwolfia-Alkaloide; Mittel, die den Fettsäurespie-
30 gel im Blut senken, wie z.B. Bezafibrat, Fenofibrat;
Mittel für die Thromboseprophylaxe, wie z.B. Phenprocou-
mon; entzündungshemmende Substanzen, wie etwa Cortico-
steroide, Salicylate oder Propionsäurederivate, wie bei-
spielsweise Ibuprofen; Antibiotika, wie z.B. Penicilline
35 oder Cephalosporine; NO-Donoren, wie z.B. organische

1 Nitrate oder Sydnonimine oder Furoxane.

Die Dosierung kann innerhalb weiter Grenzen variieren und ist in jedem einzelnen Fall den individuellen Gegebenheiten anzupassen. Im allgemeinen ist bei oraler Verabreichung pro menschlichem Individuum eine Tagesdosis von etwa 0,5 bis 100 mg, vorzugsweise 1 bis 20 mg, angemessen. Auch bei anderen Applikationsformen liegt die Tagesdosis, in ähnlichen Mengenbereichen, d.h. im allgemeinen ebenfalls bei 0,5 bis 100 mg/Mensch. Die Tagesdosis kann in mehrere, z.B. 2 bis 4, Teilverabreichungen aufgeteilt werden.

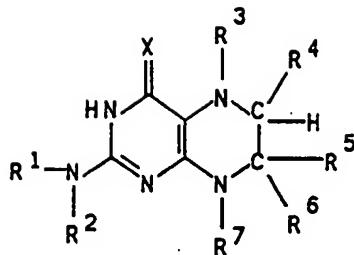
Zur Herstellung der pharmazeutischen Präparate können pharmazeutisch inerte anorganische oder organische Trägerstoffe verwendet werden. Für die Herstellung von Pillen, Tabletten, Dragees und Hartgelatinekapseln kann man z.B. Lactose, Maisstärke oder Derivate davon, Talk, Stearinsäure oder deren Salze etc. verwenden. Trägerstoffe für Weichgelatinekapseln und Suppositorien sind z.B. Fette, Wachse, halbfeste und flüssige Polyole, natürliche oder gehärtete Öle etc. Als Trägerstoffe für die Herstellung von Lösungen und Sirupen eignen sich z.B. Wasser, Saccharose, Invertzucker, Glukose, Polyole etc. Als Trägerstoffe für die Herstellung von Injektionslösungen eignen sich z.B. Wasser, Alkohole, Glyzerin, Polyole oder pflanzliche Öle.

Für verschiedene Pteridin-Derivate der allgemeinen Formel I sind bisher keine pharmakologischen Wirkungen oder medizinischen Verwendungen bekannt gewesen. Für solche Verbindungen gibt die vorliegende Erfindung die erste medizinische Indikation an. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch Pteridin-Derivaten der allgemeinen Formel I,

-17-

1

5



(I)

in der

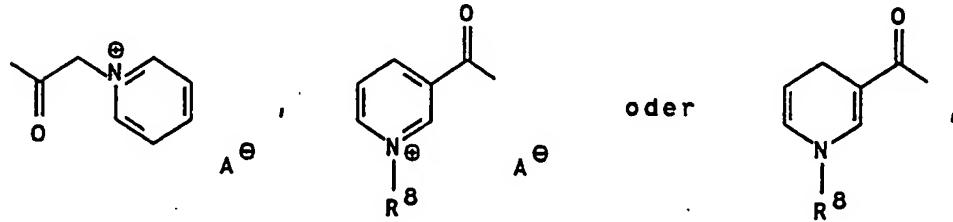
10 X für O oder NH steht;

10 R¹ für Wasserstoff, Methyl, (C₁-C₅)-Alkanoyl, Nicotinoyl
10 oder (1-Methyl-3-pyridinio)carbonyl steht;

10 R² für Wasserstoff oder Methyl steht;

10 R³ für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Benzyl, (C₁-C₅)-Alka-
10 noyl, unsubstituiertes Benzoyl, substituiertes Ben-
15 zoyl, Pyridoyl, Thienylcarbonyl, einen der Reste

20



30

den Rest R⁹R^{9a}N-CO-, den Rest R⁹R^{9a}N-CS-, Phenoxy-
carbonyl oder Benzyloxycarbonyl steht;

25 R⁴ für Wasserstoff, (C₂-C₅)-Alkyl, unsubstituiertes
25 Phenyl, substituiertes Phenyl oder den Rest R^{4a}-CH₂-
25 steht;

25 R^{4a} für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkylmercapto, den Rest
-S(O)_mR¹⁰, wobei m für die Zahlen 1 oder 2 steht, den.
30 Rest -NR¹¹R¹² oder den Rest -OR¹³ steht oder

1 R^3 und R^{4a} zusammen für die Gruppierung -CO-O- stehen, wobei deren Carbonyl-C-Atom an die 5-Position des Pteridinmoleküls gebunden ist;

5 R^5 für Wasserstoff, Methyl oder Phenyl steht;

5 R^6 für Wasserstoff oder Methyl steht;

5 R^7 für Wasserstoff oder Methyl steht;

5 R^8 für (C_1-C_{10})-Alkyl oder Benzyl steht;

5 R^9 für Wasserstoff, (C_1-C_6)-Alkyl, Cyclohexyl, Phenyl oder Benzoyl steht;

10 R^{9a} für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht;

10 R^{10} für Methyl steht;

10 R^{11} und R^{12} unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl stehen;

15 R^{13} für Wasserstoff, (C_1-C_{10})-Alkyl, 2-Methoxyethyl, Phenyl, 3-Phenylpropyl, 3-Cyclohexylpropyl, (C_1-C_5)-Alkanoyl, Hydroxyacetyl, unsubstituiertes oder im Alkylteil durch einen Phenylrest substituiertes 2-Amino- (C_2-C_6) -alkanoyl oder $((C_1-C_2)$ -Alkoxy)carbo-nyl steht;

20 A^0 für ein pharmakologisch verträgliches Anion steht; und ihrer tautomeren Formen sowie ihrer pharmakologisch verträglichen Salze, wobei aber, wenn X für Sauerstoff und gleichzeitig R^4 für den Rest $R^{4a}-CH_2-$ steht, mindestens einer der Substituenten R^1 , R^2 , R^3 und R^7 eine andere Bedeutung als Wasserstoff hat, als pharmakologische Wirkstoffe.

30 Die folgenden Beispiele geben Verbindungen der allgemeinen Formel I an, die erfindungsgemäß eingesetzt werden können. In der Rubrik "Salz" ist angegeben, wieviel Mol Säure und wieviel Mol Kristallwasser gegebenenfalls pro Mol Wirkstoff in den Pteridin-Derivaten der allgemeinen Formel I vorlagen. In den Beispielen werden folgende Abkürzungen verwendet:

-19-

1 Me = Methyl
Et = Ethyl
iPr = Isopropyl
iBu = Isobutyl
5 tBu = tert-Butyl
Ph = Phenyl
Py = 3-Pyridyl

10

15

20

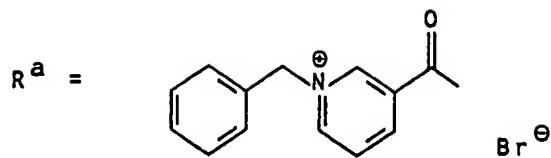
25

30

35

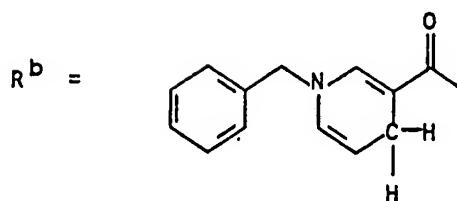
-20-

1

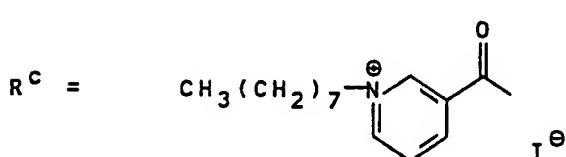


5

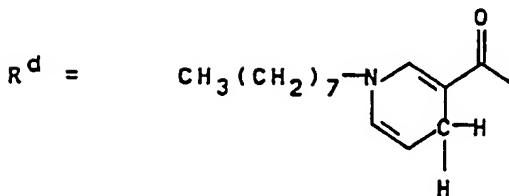
10



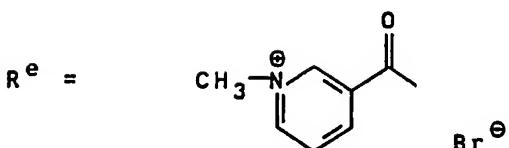
15



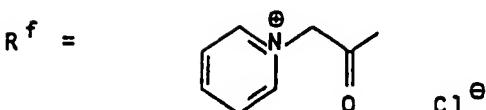
20



25



30



35

1

Beispiel 1

X = O R¹ = H R² = H R⁵ = Me R⁶ = H R⁷ = H
 R³ = H R⁴ = Me

5

Beispiel 2

X = O R¹ = H R² = H R⁵ = H R⁶ = H R⁷ = Me
 R³ = H R⁴ = Me

10

Beispiel 3

X = O R¹ = H R² = H R⁵ = H R⁶ = H R⁷ = Me
 R³ = CHO R⁴ = Me

Beispiel 4

15 X = O R¹ = H R² = H R⁵ = Me R⁶ = H R⁷ = Me
 R³ = CHO R⁴ = Me

Beispiel 5

20 X = O R¹ = H R² = H R⁵ = Me R⁶ = H R⁷ = H
 R³ = CONH₂ R⁴ = Me
 Salz: 0,5H₂O Schmp. 257°C

Beispiel 6

25 X = O R¹ = H R² = H R⁵ = Me R⁶ = H R⁷ = H
 R³ = CSNHMe R⁴ = Me
 Salz: 1,5H₂O Schmp. 195°C

Beispiel 7

30 X = O R¹ = H R² = H R⁵ = Me R⁶ = H R⁷ = H
 R³ = CSNHPH R⁴ = Me
 Salz: 2H₂O Schmp. 239°C

Beispiel 8

35 X = O R¹ = H R² = H R⁵ = Me R⁶ = H R⁷ = H
 R³ = CSNHET R⁴ = Me
 Salz: 2H₂O Schmp. 202°C

-22-

1 Beispiel 9

$X = O$ $R^1 = H$ $R^2 = H$ $R^5 = Me$ $R^6 = H$ $R^7 = H$
 $R^3 = CSNHCOPh$ $R^4 = Me$
 Salz: 0,5 H_2O Schmp. 229°C

5

Beispiel 10

$X = O$ $R^1 = H$ $R^2 = H$ $R^5 = Me$ $R^6 = H$ $R^7 = H$
 $R^3 = CONHPh$ $R^4 = Me$
 Salz: 1 H_2O Schmp. 197°C (Zers.)

10

Beispiel 11

$X = O$ $R^1 = H$ $R^2 = H$ $R^5 = Me$ $R^6 = H$ $R^7 = H$
 $R^3 = CONHtBu$ $R^4 = Me$
 Salz: 1 H_2O Schmp. 260°C (Zers.)

15

Beispiel 12

$X = O$ $R^1 = H$ $R^2 = H$ $R^5 = Me$ $R^6 = H$ $R^7 = H$
 $R^3 = CONH-Cyclohexyl$ $R^4 = Me$
 Salz: 1 H_2O Schmp. 242°C

20

Beispiel 13

$X = O$ $R^1 = H$ $R^2 = H$ $R^5 = Me$ $R^6 = H$ $R^7 = H$
 $R^3 = COPh$ $R^4 = Me$
 Schmp. >320°C

25

Beispiel 14

$X = O$ $R^1 = H$ $R^2 = H$ $R^5 = Me$ $R^6 = H$ $R^7 = H$
 $R^3 = COPy$ $R^4 = Me$
 Schmp. 295°C

30

Beispiel 15

$X = O$ $R^1 = H$ $R^2 = H$ $R^5 = Me$ $R^6 = H$ $R^7 = H$
 $R^3 = R^a$ $R^4 = Me$
 Salz: 0,5 H_2O Schmp. 275°C

35

-24-

1 Beispiel 23

$$\begin{array}{llll} X = O & R^1 = COPy & R^2 = H & R^5 = Me \quad R^6 = H \\ R^7 = H & R^3 = COPy & R^4 = Me & \end{array}$$

Schmp. 325°C

5

Beispiel 24

$$\begin{array}{llll} X = O & R^1 = Me & R^2 = Me & R^5 = Me \quad R^6 = H \quad R^7 = H \\ R^3 = H & & R^4 = Me & \end{array}$$

Salz: 2HCl

Schmp. >300°C

10

Beispiel 25

$$\begin{array}{llll} X = O & R^1 = Me & R^2 = Me & R^5 = Me \quad R^6 = H \quad R^7 = H \\ R^3 = COPy & & R^4 = Me & \end{array}$$

Schmp. 315°C (Zers.)

15

Beispiel 26

$$\begin{array}{llll} X = O & R^1 = Me & R^2 = Me & R^5 = Me \quad R^6 = H \quad R^7 = H \\ R^3 = R^e & & R^4 = Me & \end{array}$$

Schmp. 238-240°C

20

Beispiel 27

$$\begin{array}{llll} X = O & R^1 = Me & R^2 = Me & R^5 = Me \quad R^6 = H \quad R^7 = H \\ R^3 = R^a & & R^4 = Me & \end{array}$$
Salz: 0,5H₂O

Schmp. 271°C

25

Beispiel 28

$$\begin{array}{llll} X = O & R^1 = R^e & R^2 = H & R^5 = Me \quad R^6 = H \\ R^7 = H & R^3 = R^e & R^4 = Me & \end{array}$$

Schmp. 250°C (Zers.)

30

Beispiel 29

$$\begin{array}{llll} X = O & R^1 = COiPr & R^2 = H & R^5 = Me \quad R^6 = H \\ R^7 = H & R^3 = R^a & R^4 = Me & \end{array}$$
Salz: 0,5H₂O

Schmp. 251°C

35

-25-

1 Beispiel 30

$$\begin{array}{ccccccc}
 X & = & O & \quad R^1 & = & H & \quad R^2 & = & H & \quad R^5 & = & H & \quad R^6 & = & H & \quad R^7 & = & H \\
 R^3 & = & H & & & & R^4 & = & CH_3OH
 \end{array}$$

Salz: $2\text{HCl} + 0,5\text{H}_2\text{O}$ Schmp. 238-240°C (Zers.)

5

Beispiel 31

$$\begin{array}{ccccccc}
 X & = & O & \quad R^1 & = & H & \quad R^2 & = & H & \quad R^5 & = & H & \quad R^6 & = & H & \quad R^7 & = & H \\
 R^3 & = & COPh & \quad R^4 & = & CH_3OH
 \end{array}$$

Schmp. 246°C (Zers.)

10

Beispiel 32

$$\begin{array}{ccccccc}
 X & = & O & \quad R^1 & = & H & \quad R^2 & = & H & \quad R^5 & = & H & \quad R^6 & = & H & \quad R^7 & = & Me \\
 R^3 & = & H & & & & R^4 & = & CH_2OH
 \end{array}$$

15 Beispiel 33

$$\begin{array}{llllll}
 \mathbf{X} = \mathbf{O} & \mathbf{R}^1 = \mathbf{H} & \mathbf{R}^2 = \mathbf{H} & \mathbf{R}^5 = \mathbf{H} & \mathbf{R}^6 = \mathbf{H} & \mathbf{R}^7 = \mathbf{Me} \\
 \mathbf{R}^3 = \mathbf{CHO} & & \mathbf{R}^4 = \mathbf{CH}_2\mathbf{OH}
 \end{array}$$

Beispiel 34

20 $\text{X} = \text{O}$ $\text{R}^1 = \text{H}$ $\text{R}^2 = \text{H}$ $\text{R}^5 = \text{H}$ $\text{R}^6 = \text{H}$ $\text{R}^7 = \text{Me}$
 $\text{R}^3 = \text{COMe}$ $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{OH}$

Beispiel 35

25 $\text{X} = \text{O}$ $\text{R}^1 = \text{H}$ $\text{R}^2 = \text{H}$ $\text{R}^5 = \text{H}$ $\text{R}^6 = \text{H}$ $\text{R}^7 = \text{H}$
 $\text{R}^3 = \text{H}$ $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{OMe}$

Salz: 2HCl

Schmp. 170°C (Zers.)

Beispiel 36

30 $\begin{array}{ccccccc} x & = & O & R^1 & = & H & R^2 & = & H & R^5 & = & H & R^6 & = & H & R^7 & = & H \\ & & & R^3 & = & H & & & R^4 & = & CH_2OEt \end{array}$

Salz: 2HCl

Schmp. 165°C (Zers.)

1 Beispiel 45

$$\begin{array}{ccccccc}
 X & = & O & \quad R^1 & = & H & \quad R^2 & = & H & \quad R^5 & = & H & \quad R^6 & = & H & \quad R^7 & = & H \\
 R^3 & = & H & & & & R^4 & = & CH_2OPh
 \end{array}$$

Salz: 2HCl+0,25H₂O Schmp. 254-256°C (Zers.)

5

Beispiel 46

$$\begin{array}{ccccccc}
 X & = & O & \quad R^1 & = & H & \quad R^2 & = & H & \quad R^5 & = & Me & \quad R^6 & = & Me & \quad R^7 & = & H \\
 R^3 & = & H & & & & R^4 & = & CH_2OH
 \end{array}$$

10 Beispiel 47

$$\begin{array}{ccccccc}
 X & = & O & \quad R^1 & = & H & \quad R^2 & = & H & \quad R^5 & = & Me & \quad R^6 & = & Me & \quad R^7 & = & H \\
 R^3 & = & H & & & & R^4 & = & CH_2OMe
 \end{array}$$

Beispiel 48

15 $\text{X} = \text{O}$ $\text{R}^1 = \text{H}$ $\text{R}^2 = \text{H}$ $\text{R}^5 = \text{Me}$ $\text{R}^6 = \text{Me}$ $\text{R}^7 = \text{H}$
 $\text{R}^3 = \text{H}$ $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{OEt}$

Beispiel 49

20 $\mathbf{X} = \mathbf{O}$ $\mathbf{R}^1 = \mathbf{H}$ $\mathbf{R}^2 = \mathbf{H}$ $\mathbf{R}^5 = \mathbf{Me}$ $\mathbf{R}^6 = \mathbf{Me}$ $\mathbf{R}^7 = \mathbf{H}$
 $\mathbf{R}^3 = \mathbf{H}$ $\mathbf{R}^4 = \mathbf{CH}_2\mathbf{O}-\mathbf{n-Propyl}$

Beispiel 50

$$\begin{array}{ccccccc}
 X & = & O & R^1 & = & H & R^2 = H & R^5 = Me & R^6 = Me & R^7 = H \\
 R^3 & = & H & & & & R^4 = CH_2OiPr
 \end{array}$$

25

Beispiel 51

30 Beispiel 52

$$\begin{array}{ccccccc}
 X & = & O & \quad R^1 & = & H & \quad R^2 & = & H & \quad R^5 & = & Me & \quad R^6 & = & Me & \quad R^7 & = & H \\
 R^3 & = & H & & & & R^4 & = & CH_2O-n-Octyl
 \end{array}$$

Beispiel 53

35 $\text{X} = \text{O}$ $\text{R}^1 = \text{H}$ $\text{R}^2 = \text{H}$ $\text{R}^5 = \text{Me}$ $\text{R}^6 = \text{Me}$ $\text{R}^7 = \text{H}$
 $\text{R}^3 = \text{H}$ $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

-28-

1 Beispiel 54

$$\begin{array}{ccccccc}
 X & = & O & \quad R^1 & = & H & \quad R^2 & = & H & \quad R^5 & = & Me & \quad R^6 & = & Me & \quad R^7 & = & H \\
 R^3 & = & H & & & & & R^4 & = & CH_2O-(CH_2)_3Ph
 \end{array}$$

5 Beispiel 55

$$\begin{array}{llllll}
 X = O & R^1 = H & R^2 = H & R^5 = Me & R^6 = Me & R^7 = H \\
 R^3 = H & & R^4 = CH_2O-(CH_2)_3-Cyclohexyl
 \end{array}$$

Beispiel 56

10 $\text{X} = \text{O}$ $\text{R}^1 = \text{H}$ $\text{R}^2 = \text{H}$ $\text{R}^5 = \text{H}$ $\text{R}^6 = \text{H}$ $\text{R}^7 = \text{Me}$
 $\text{R}^3 = \text{CHO}$ $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{OCHO}$

Beispiel 57

$$15 \quad \begin{array}{ccccccc} x & = & O & R^1 & = & H & R^2 = H \\ & & & & & & R^5 = H \\ R^3 & = & H & & & & R^6 = H \\ & & & & R^4 & = & CH_2OCOME \\ & & & & & & \end{array} \quad R^7 = H$$

Salz: $\text{H}_2\text{SO}_4 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$ Schmp. 230-232°C

Beispiel 58

$$\begin{array}{ccccccc}
 & X = O & R^1 = H & R^2 = H & R^5 = H & R^6 = H & R^7 = Me \\
 20 & R^3 = COMe & & R^4 = CH_2OCOMe & & &
 \end{array}$$

Beispiel 59

$$\begin{array}{llllll}
 X = O & R^1 = \text{COMe} & R^2 = H & R^5 = H & R^6 = H \\
 R^7 = H & R^3 = \text{CH}_2\text{Ph} & R^4 = \text{CH}_2\text{OCOMe} & & &
 \end{array}$$

25

Beispiel 60

$$\begin{array}{ccccccc}
 X = O & R^1 = H & R^2 = H & R^5 = H & R^6 = H & R^7 = H \\
 R^3 = H & & R^4 = \text{CH}_2\text{OCOCH}_2\text{OH}
 \end{array}$$

Salz: H_2SO_4 Schmp. 220°C (zers.)

30

Beispiel 61

$$\begin{array}{ccccccc}
 \text{X} & = & \text{O} & \text{R}^1 & = & \text{H} & \text{R}^2 & = & \text{H} & \text{R}^5 & = & \text{H} & \text{R}^6 & = & \text{H} & \text{R}^7 & = & \text{H} \\
 \text{R}^3 & = & \text{COtBu} & & & & \text{R}^4 & = & \text{CH}_2\text{OCOtBu}
 \end{array}$$

-29-

1 Beispiel 62

$$\begin{array}{llll} X = O & R^1 = COtBu & R^2 = H & R^5 = H \\ R^7 = H & R^3 = COOCH_2Ph & R^4 = CH_2OCOtBu & R^6 = H \end{array}$$
5 Beispiel 63

$$\begin{array}{llll} X = O & R^1 = H & R^2 = H & R^5 = H \\ R^3 = H & & R^4 = CH_2OCOOEt & R^6 = H \\ \text{Salz: } H_2SO_4 & & \text{Schmp. } 214^\circ C & R^7 = H \end{array}$$
10 Beispiel 64

$$\begin{array}{llll} X = O & R^1 = H & R^2 = H & R^5 = H \\ R^3 = H & & R^4 = CH_2OCOCH(Me)(NH_2) & (L) \\ \text{Salz: } 1,5H_2SO_4 + 0,25H_2O & & \text{Schmp. } 214^\circ C & (\text{Zers.}) \end{array}$$
15 Beispiel 65

$$\begin{array}{llll} X = O & R^1 = H & R^2 = H & R^5 = H \\ R^3 = H & & R^4 = CH_2OCOCH(iPr)(NH_2) & (L) \\ \text{Salz: } 1,5H_2SO_4 + H_2O & & \text{Schmp. } 190^\circ C & (\text{Zers.}) \end{array}$$
20 Beispiel 66

$$\begin{array}{llll} X = O & R^1 = H & R^2 = H & R^5 = H \\ R^3 = H & & R^4 = CH_2OCOCH(CH_2Ph)(NH_2) & (DL) \\ \text{Salz: } 2HCl + 0,5H_2O & & \text{Schmp. } 205^\circ C & (\text{Zers.}) \end{array}$$
25 Beispiel 67

$$\begin{array}{llll} X = O & R^1 = H & R^2 = H & R^5 = H \\ R^3 = Et & & R^4 = CH_2SMe & R^6 = H \\ \text{Salz: } 2HCl + 2/3H_2O & & \text{Schmp. } 195-196^\circ C & (\text{Zers.}) \end{array}$$
30 Beispiel 68

$$\begin{array}{llll} X = O & R^1 = H & R^2 = H & R^5 = H \\ R^3 = H & & R^4 = CH_2S(O)_2Me & R^6 = H \\ \text{Salz: } 2HCl & & \text{Schmp. } 252-253^\circ C & R^7 = H \end{array}$$

-30-

1 Beispiel 69

$X = O$ $R^1 = H$ $R^2 = H$ $R^5 = H$ $R^6 = H$ $R^7 = H$
 $R^3 = H$ $R^4 = CH_2NH_2$
 Salz: 3HCl Schmp. 264-265°C (Zers.)

5

Beispiel 70

$X = O$ $R^1 = H$ $R^2 = H$ $R^5 = H$ $R^6 = H$ $R^7 = H$
 $R^3 = H$ $R^4 = CH_2NHMe$
 Salz: 3HCl Schmp. 273-274°C (Zers.)

10

Beispiel 71

$X = O$ $R^1 = H$ $R^2 = H$ $R^5 = H$ $R^6 = H$ $R^7 = H$
 $R^3 = H$ $R^4 = CH_2NMe_2$
 Salz: 3HCl+0,5H₂O Schmp. 224-225°C

15

Beispiel 72

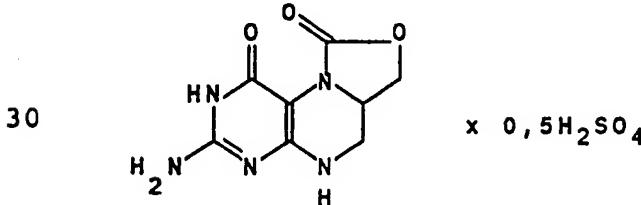
$X = NH$ $R^1 = H$ $R^2 = H$ $R^5 = H$ $R^6 = H$ $R^7 = H$
 $R^3 = H$ $R^4 = CH_2OH$

20 Beispiel 73

$X = NH$ $R^1 = H$ $R^2 = H$ $R^5 = H$ $R^6 = H$ $R^7 = H$
 $R^3 = H$ $R^4 = CH_2OEt$
 Salz: 3HCl Schmp. 130°C (Zers.)

25 Beispiel 74

Verbindung der Formel



Schmp. >350°C

35

-31-

1 Beispiel 75

$$\begin{array}{llll} X = O & R^1 = H & R^2 = H & R^5 = H \\ R^3 = H & & R^4 = \text{CH}_2\text{SET} & R^6 = H \\ & & & R^7 = H \end{array}$$
5 Beispiel 76

$$\begin{array}{llll} X = O & R^1 = H & R^2 = H & R^5 = H \\ R^3 = H & & R^4 = \text{CH}_2\text{S-n-Propyl} & R^6 = H \\ & & & R^7 = H \end{array}$$

Beispiel 77

$$\begin{array}{llll} 10 \quad X = O & R^1 = H & R^2 = H & R^5 = H \\ R^3 = H & & R^4 = \text{CH}_2\text{S-n-Butyl} & R^6 = H \\ & & & R^7 = H \end{array}$$

Beispiel 78

$$\begin{array}{llll} 15 \quad X = O & R^1 = H & R^2 = H & R^5 = H \\ R^3 = H & & R^4 = H & R^6 = H \\ & & & R^7 = \text{Me} \end{array}$$

Beispiel 79

$$\begin{array}{llll} X = O & R^1 = H & R^2 = H & R^5 = H \\ R^3 = \text{CHO} & & R^4 = H & R^6 = H \\ & & & R^7 = \text{Me} \end{array}$$

20

Beispiel 80

$$\begin{array}{llll} X = O & R^1 = H & R^2 = H & R^5 = H \\ R^3 = \text{CSNHPh} & & R^4 = H & R^6 = H \\ & & & R^7 = H \\ & & & \text{Schmp. } >300^\circ\text{C} \end{array}$$

25

Beispiel 81

$$\begin{array}{llll} X = O & R^1 = H & R^2 = H & R^5 = H \\ R^3 = \text{CSNHCOPh} & & R^4 = H & R^6 = H \\ & & & R^7 = H \\ & & & \text{Schmp. } >220^\circ\text{C (Zers.)} \end{array}$$

30

Beispiel 82

$$\begin{array}{llll} X = O & R^1 = H & R^2 = H & R^5 = H \\ R^3 = \text{COPh} & & R^4 = H & R^6 = H \\ & & & R^7 = H \\ & & & \text{Schmp. } >300^\circ\text{C} \end{array}$$

35

1 Beispiel 83

$X = O$ $R^1 = H$ $R^2 = H$ $R^5 = H$ $R^6 = H$ $R^7 = H$
 $R^3 = \text{COPy}$ $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
 Schmp. 298°C

5

Beispiel 84

$X = \text{NH}$ $R^1 = H$ $R^2 = H$ $R^5 = H$ $R^6 = H$ $R^7 = H$
 $R^3 = R^f$ $R^4 = H$
 Schmp. >300°C

10

Beispiel 85

$X = O$ $R^1 = \text{COTBu}$ $R^2 = H$ $R^5 = \text{Ph}$ $R^6 = H$ $R^7 = H$
 $R^3 = R^b$ $R^4 = \text{Ph}$
 Schmp. 240°C (Zers.)

15

Beispiel 86

$X = O$ $R^1 = \text{COiPr}$ $R^2 = H$ $R^5 = H$ $R^6 = H$ $R^7 = H$
 $R^3 = \text{CO-(2-Chlorphenyl)}$ $R^4 = H$

20

Beispiel 87

$X = O$ $R^1 = \text{COiPr}$ $R^2 = H$ $R^5 = H$ $R^6 = H$ $R^7 = H$
 $R^3 = \text{CO-(3-Chlorphenyl)}$ $R^4 = H$

25

Beispiel 88

$X = O$ $R^1 = \text{COiPr}$ $R^2 = H$ $R^5 = H$ $R^6 = H$ $R^7 = H$
 $R^3 = \text{CO-(4-Chlorphenyl)}$ $R^4 = H$

30

Beispiel 89

$X = O$ $R^1 = \text{COiPr}$ $R^2 = H$ $R^5 = H$ $R^6 = H$ $R^7 = H$

$R^3 = \text{CO-(2-Fluorphenyl)}$ $R^4 = H$

35

Beispiel 90

$X = O$ $R^1 = \text{COiPr}$ $R^2 = H$ $R^5 = H$ $R^6 = H$ $R^7 = H$
 $R^3 = \text{CO-(3-Fluorphenyl)}$ $R^4 = H$

- 33 -

1 Beispiel 91

$$X = O \quad R^1 = COiPr \quad R^2 = H \quad R^5 = H \quad R^6 = H \quad R^7 = H$$

$$R^3 = CO-(4-Fluorphenyl) \quad R^4 = H$$
5 Beispiel 92

$$X = O \quad R^1 = COiPr \quad R^2 = H \quad R^5 = H \quad R^6 = H \quad R^7 = H$$

$$R^3 = CO-(4-Iodphenyl) \quad R^4 = H$$

Beispiel 93

$$10 \quad X = O \quad R^1 = COiPr \quad R^2 = H \quad R^5 = H \quad R^6 = H \quad R^7 = H$$

$$R^3 = CO-(2,3,4-Trimethoxyphenyl) \quad R^4 = H$$
Beispiel 94

$$15 \quad X = O \quad R^1 = COiPr \quad R^2 = H \quad R^5 = H \quad R^6 = H \quad R^7 = H$$

$$R^3 = CO-(2-Methoxyphenyl) \quad R^4 = H$$
Beispiel 95

$$20 \quad X = O \quad R^1 = COiPr \quad R^2 = H \quad R^5 = H \quad R^6 = H \quad R^7 = H$$

$$R^3 = COOPh \quad R^4 = H$$
Beispiel 96

$$X = O \quad R^1 = COiPr \quad R^2 = H \quad R^5 = H \quad R^6 = H \quad R^7 = H$$

$$R^3 = CONMe_2 \quad R^4 = H$$
25 Beispiel 97

$$X = O \quad R^1 = COiPr \quad R^2 = H \quad R^5 = H \quad R^6 = H \quad R^7 = H$$

$$R^3 = CO-(2-Thienyl) \quad R^4 = H$$
Beispiel 98

$$30 \quad X = O \quad R^1 = H \quad R^2 = H \quad R^5 = H \quad R^6 = H \quad R^7 = H$$

$$R^3 = CO-(2-Chlorphenyl) \quad R^4 = H$$
Beispiel 99

$$35 \quad X = O \quad R^1 = H \quad R^2 = H \quad R^5 = H \quad R^6 = H \quad R^7 = H$$

$$R^3 = CO-(3-Chlorphenyl) \quad R^4 = H$$

1 Beispiel 100

$X = O$ $R^1 = H$ $R^2 = H$ $R^5 = H$ $R^6 = H$ $R^7 = H$
 $R^3 = CO-(4\text{-Chlorphenyl})$ $R^4 = H$

5 Beispiel 101

$X = O$ $R^1 = H$ $R^2 = H$ $R^5 = H$ $R^6 = H$ $R^7 = H$
 $R^3 = CO-(2\text{-Fluorphenyl})$ $R^4 = H$

Beispiel 102

10 $X = O$ $R^1 = H$ $R^2 = H$ $R^5 = H$ $R^6 = H$ $R^7 = H$
 $R^3 = CO-(3\text{-Fluorphenyl})$ $R^4 = H$

Beispiel 103

15 $X = O$ $R^1 = H$ $R^2 = H$ $R^5 = H$ $R^6 = H$ $R^7 = H$
 $R^3 = CO-(4\text{-Fluorphenyl})$ $R^4 = H$

Beispiel 104

$X = O$ $R^1 = H$ $R^2 = H$ $R^5 = H$ $R^6 = H$ $R^7 = H$
 $R^3 = CO-(4\text{-Iodphenyl})$ $R^4 = H$

20

Beispiel 105

$X = O$ $R^1 = H$ $R^2 = H$ $R^5 = H$ $R^6 = H$ $R^7 = H$
 $R^3 = CO-(2,3,4\text{-Trimethoxyphenyl})$ $R^4 = H$

25

Beispiel 106

$X = O$ $R^1 = H$ $R^2 = H$ $R^5 = H$ $R^6 = H$ $R^7 = H$
 $R^3 = CO-(2\text{-Methoxyphenyl})$ $R^4 = H$

30

Beispiel 107

$X = O$ $R^1 = H$ $R^2 = H$ $R^5 = H$ $R^6 = H$ $R^7 = H$
 $R^3 = COOPh$ $R^4 = H$

35

Beispiel 108

$X = O$ $R^1 = H$ $R^2 = H$ $R^5 = H$ $R^6 = H$ $R^7 = H$
 $R^3 = CONMe_2$ $R^4 = H$

1 Beispiel 109

$X = O$ $R^1 = H$ $R^2 = H$ $R^5 = H$ $R^6 = H$ $R^7 = H$
 $R^3 = CO-(2\text{-Thienyl})$ $R^4 = H$

5 Beispiel 110

$X = O$ $R^1 = H$ $R^2 = H$ $R^5 = H$ $R^6 = H$ $R^7 = H$
 $R^3 = CO-(4\text{-tert-Butylphenyl})$ $R^4 = H$

Beispiel 111

10 $X = O$ $R^1 = H$ $R^2 = H$ $R^5 = H$ $R^6 = H$ $R^7 = H$
 $R^3 = H$ $R^4 = H$

Salz: 2HCl

Beispiel 112

15 $X = O$ $R^1 = COiPr$ $R^2 = H$ $R^5 = H$ $R^6 = H$ $R^7 = H$
 $R^3 = COMe$ $R^4 = 4\text{-Acetylaminophenyl}$

Beispiel 113

20 $X = O$ $R^1 = COiPr$ $R^2 = H$ $R^5 = H$ $R^6 = H$ $R^7 = H$
 $R^3 = COMe$ $R^4 = Ph$

Messung der Hemmung der Aktivität gereinigter Stickstoffmonoxid-Synthase (NOS)

25 Bei diesem Aktivitätsassay wird das bei der Bildung von NO durch gereinigte NOS anfallende Koprodukt L-Citrullin quantitativ erfaßt. Als Substrat der Enzymreaktion wird 3H -radiomarkiertes L-Arginin eingesetzt, das zu 3H -L-Citrullin und NO umgesetzt wird. Nach Beendigung der
30 Enzyminkubation wird entstandenes L-Citrullin von unverbrauchtem L-Arginin mittels Ionenaustauschchromatographie aus dem Reaktionsgemisch entfernt; die durch Flüssigkeitsszintillation gemessene 3H -Aktivität entspricht dann der Menge an L-Citrullin, die ein direktes Maß für die
35 Aktivität der NOS ist.

1 Das Grundmedium für die Durchführung der Enzymreaktion
ist TE-Puffer (Triethanolamin, EDTA, pH 7,0). Das End-
volumen jeder Inkubation beträgt 100 µl. Das Reaktions-
gemisch wird erhalten, indem die folgenden 6 Komponenten
5 auf Eis gemischt werden:

1. "REA-Mix" (pH 7,0), der Triethanolamin, Calciumchlorid, Magnesiumchlorid, EDTA, L-Arginin, Calmodulin und Flavin-Adenin-Dinukleotid (FAD) enthält;
- 10 2. frisch zubereitete Stammlösung von β -Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat, reduzierte Form (NADPH);
3. (6R)-5,6,7,8-Tetrahydro-L-Biopterin-Dihydrochlorid-Stammlösung (BH_4) oder - für Versuche ohne BH_4 - stattdessen TE-Puffer;
- 15 4. gereinigte NO-Synthase aus Schweinekleinhirn oder aus Schweineleber;
5. L-[2,3,4,5- ^3H]-Arginin-Hydrochlorid-Stammlösung (1,5-2,6 TBq/mmol);
6. zu testende Substanz.

20 Die finalen Konzentrationen der Komponenten im Inkubationsvolumen von 100 µl sind:
Triethanolamin 50 mM, EDTA 0,5 mM, CaCl_2 226 µM, MgCl_2 477 µM, L-Arginin 50 µM, Calmodulin 0,5 µM, FAD 5 µM,
25 NADPH 1 mM, BH_4 (wenn zugesetzt) 2 µM, zu testende Substanz 100 µM. Nach dem Mischen der Komponenten auf Eis wird der Reaktionsansatz sofort in einem Wasserbad bei 37°C für 15 Minuten inkubiert. Nach dieser Inkubationszeit wird die Reaktion durch Zugabe von 900 µl eiskaltem
30 "Stoppuffer" (20 mM Natriumacetat, 2 mM EDTA, pH 5,5) abgestoppt und der Ansatz (Gesamtvolumen jetzt 1,0 ml) auf Eis gestellt. Zur Abtrennung des nicht umgesetzten ^3H -L-Arginins wird das Gemisch auf eine Ionenaustauscher-

1 säule mit 0,8 ml Dowex AG 50 WX-8 (100-200 mesh) gegeben,
 die zuvor mit 2 ml Stoppuffer gespült und äquilibriert
 wurde. Nach dem Auftragen der Probe wird die Säule zweimal mit je 1 ml Wasser eluiert. Der Durchlauf der Probe
 5 und das Eluat werden in Szintillationsgefäßen aufgefangen und gereinigt (Gesamtvolumen 3 ml). Zu den 3 ml wäßriger
 Meßlösung werden 9 ml Szintillator-Lösung gegeben und die homogene Mischung wird in einem Flüssigszintillations-
 zähler Tricarb 2500 TR (Packard) 1 Minute pro Probe ge-
 10 messen. Die mit der zu testenden Substanz gefundene Aktivität wird in Prozent der Aktivität der Kontrolle angegeben. Jede Substanz wird in einer Konzentration von 100 μ M in Anwesenheit von 2 μ M Tetrahydrobiopterin auf antagonistische Wirkung sowie in Abwesenheit von Tetrahydrobio-
 15 pterin auf agonistische Wirkung auf die NOS getestet. Alle Inkubationen werden in Triplikaten angesetzt. Jeder Versuch wird dreimal mit verschiedenen Enzympräparationen wiederholt. Einige Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle angegeben.

20

	Verbindung des Beispiels	Enzym aus Schweinehirn	Citrullin-Bildung (% der Kontrolle)
25	57	Schweinehirn	66,3
	69	Schweinehirn	52,3
	70	Schweinehirn	42,5
	71	Schweinehirn	46,2
	73	Schweinehirn	0,0
30	74	Schweinehirn	42,6
	80	Schweinehirn	1,5
	82	Schweinehirn	6,7
	85	Schweinehirn	0,0

35 Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungsformen

1

Beispiel A

Gelatineweichkapseln, enthaltend 100 mg Wirkstoff pro Kapsel:

5

	pro Kapsel
Wirkstoff	100 mg
aus Kokosfett fraktioniertes Triglycerid-Gemisch	400 mg
Kapselinhalt	500 mg

10

Beispiel B

Injectiōnslösung, enthaltend 2,0 mg Wirkstoff pro ml:

15

	pro ml
Wirkstoff	2,0 mg
Polyethylenglycol 400	5,0 mg
Natriumchlorid	2,7 mg
Wasser zu Injektionszwecken	ad 1 ml

20

Beispiel C

Emulsion, enthaltend 60 mg Wirkstoff pro 5 ml:

25

	pro 100 ml Emulsion
Wirkstoff	1,2 g
Neutralöl	q.s.
Natriumcarboxymethylcellulose	0,6 g
Polyoxyethylen-stearat	q.s.
Glycerin rein	0,2 bis 2,0 g
Geschmacksstoff	q.s.
Wasser (entsalzt oder destilliert)	ad 100 ml

30

Beispiel D

Rektale Arzneiform, enthaltend 40 mg Wirkstoff pro Suppositorium:

35

	pro Suppositorium
Wirkstoff	40 mg
Suppositoriengrundmasse	ad 2 g

1

Beispiel E

Tabletten, enthaltend 40 mg Wirkstoff pro Tablette:

	pro Tablette
5 Wirkstoff	40 mg
Lactose	600 mg
Maisstärke	300 mg
lösliche Stärke	20 mg
Magnesiumstearat	40 mg
	<hr/>
10	1000 mg

Beispiel F

Dragees, enthaltend 50 mg Wirkstoff pro Dragee:

	pro Dragee
15 Wirkstoff	50 mg
Maisstärke	100 mg
Lactose	60 mg
sec. Calciumphosphat	30 mg
lösliche Stärke	5 mg
20 Magnesiumstearat	10 mg
kolloidale Kieselsäure	5 mg
	<hr/>
	260 mg

Beispiel G

Für die Herstellung des Inhalts von Hartgelatinekapseln eignen sich die folgenden Rezepturen:

a) Wirkstoff	100 mg
Maisstärke	300 mg
	<hr/>
30	400 mg
b) Wirkstoff	140 mg
Milchzucker	180 mg
Maisstärke	180 mg
	<hr/>
	500 mg

-40-

1

Beispiel H

Tropfen können nach folgender Rezeptur hergestellt werden
(100 mg Wirkstoff in 1 ml = 20 Tropfen):

5	Wirkstoff	10	g
	Benzoësäuremethylester	0,07	g
	Benzoësäureethylester	0,03	g
	Ethanol 96 %ig	5	ml
	entmineralisiertes Wasser	ad	100 ml

10

15

20

25

30

35

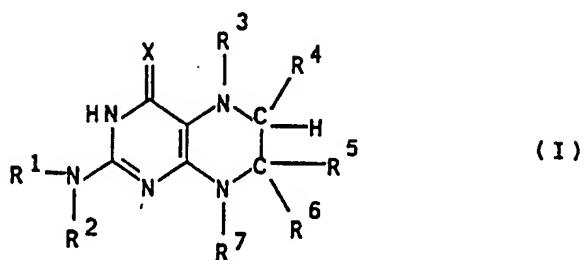
1

P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Verwendung von Pteridin-Derivaten der allgemeinen
Formel I,

5

10

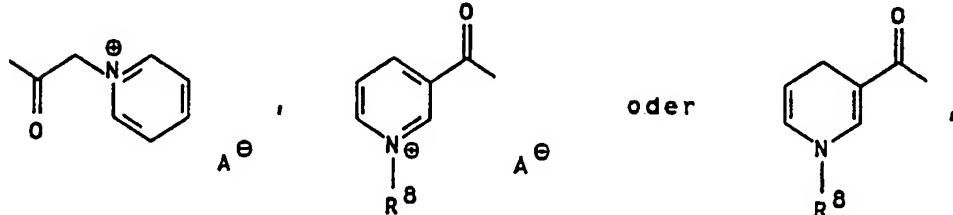


in der

X für O oder NH steht;

15 R¹ für Wasserstoff, Methyl, (C₁-C₅)-Alkanoyl, Nicotinoyl
oder (1-Methyl-3-pyridinio)carbonyl steht;R² für Wasserstoff oder Methyl steht;20 R³ für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Benzyl, (C₁-C₅)-Alkanoyl,
unsubstituiertes Benzoyl, substituiertes Benzoyl,
Pyridoyl, Thienylcarbonyl, einen der Reste

25



30

R⁹R^{9a}N-CO-, den Rest R⁹R^{9a}N-CS-, Phenoxy-
carbonyl oder Benzyloxycarbonyl steht;R⁴ für Wasserstoff, (C₂-C₅)-Alkyl, unsubstituiertes
Phenyl, substituiertes Phenyl oder den Rest R^{4a}-CH₂-
steht;35 R^{4a} für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkylmercapto, den Rest
-S(O)_mR¹⁰, wobei m für die Zahlen 1 oder 2 steht, den
Rest -NR¹¹R¹² oder den Rest -OR¹³ steht oder

1 R^3 und R^{4a} zusammen für die Gruppierung -CO-O- stehen, wobei deren Carbonyl-C-Atom an die 5-Position des Pteridinmoleküls gebunden ist;

5 R^5 für Wasserstoff, Methyl oder Phenyl steht;

5 R^6 für Wasserstoff oder Methyl steht;

7 R^7 für Wasserstoff oder Methyl steht;

8 R^8 für (C_1-C_{10})-Alkyl oder Benzyl steht;

9 R^9 für Wasserstoff, (C_1-C_6)-Alkyl, Cyclohexyl, Phenyl oder Benzoyl steht;

10 R^{9a} für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht;

10 R^{10} für Methyl steht;

11 R^{11} und R^{12} unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl stehen;

13 R^{13} für Wasserstoff, (C_1-C_{10})-Alkyl, 2-Methoxyethyl, Phenyl, 3-Phenylpropyl, 3-Cyclohexylpropyl, (C_1-C_5)-Alkanoyl, Hydroxyacetyl, unsubstituiertes oder im Alkylteil durch einen Phenylrest substituiertes 2-Amino- (C_2-C_6) -alkanoyl oder ((C_1-C_2) -Alkoxy)carbo-nyl steht;

20 A^θ für ein pharmakologisch verträgliches Anion steht; und ihrer tautomeren Formen sowie ihrer pharmakologisch verträglichen Salze zur Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten, die durch einen erhöhen Stickstoffmonoxid-Spiegel bedingt sind.

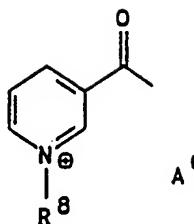
25 2. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß X für Sauerstoff steht.

30 3. Verwendung gemäß Anspruch 1 und/oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß R^3 für Wasserstoff, (C_1-C_5)-Alkanoyl, unsubstituiertes Benzoyl, ein-, zwei- oder dreifach substituiertes Benzoyl, Thienylcarbonyl, Nicotinoyl, einen der Reste

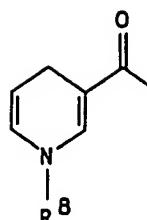
-43-

1

5



und



oder für $R^9\text{NH-CO-}$, $R^9\text{NH-CS-}$ oder $(\text{CH}_3)_2\text{N-CO-}$ steht.

10 4. Verwendung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß R^4 für Wasserstoff, Phenyl, durch eine Acetylaminogruppe substituiertes Phenyl oder den Rest $R^{4a}-\text{CH}_2-$ steht, wobei bevorzugt R^{4a} für Wasserstoff oder den Rest $-\text{OR}^{13}$ steht, wobei besonders bevorzugt R^{13} für $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ -Alkyl oder (C_1-C_5) -Alkanoyl steht.

15 5. Verwendung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung und Vorbeugung pathologischer Blutdruckabfälle, insbesondere beim septischen Schock und der Krebstherapie mit Cytokinen.

20 6. Verwendung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung und Vorbeutung von entzündlichen Erkrankungen, insbesondere Colitis ulcerosa.

25 7. Verwendung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung und Vorbeugung von Infarktschäden und/oder Reperfusionsschäden.

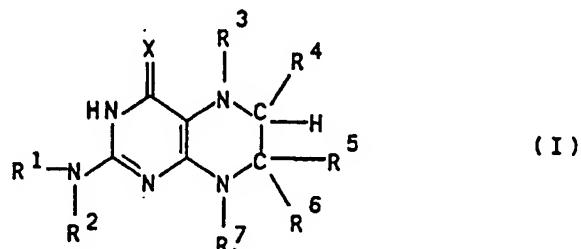
30 8. Verwendung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung und Vorbeugung von Transplantat-Ab-

1 stoßungsreaktionen.

9. Verwendung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung und Vorbeugung von Erkrankungen des Nervensystems aus der Reihe Morbus Alzheimer, Epilepsie und Migräne.

10. Pteridin-Derivate der allgemeinen Formel I,

10



15

in der

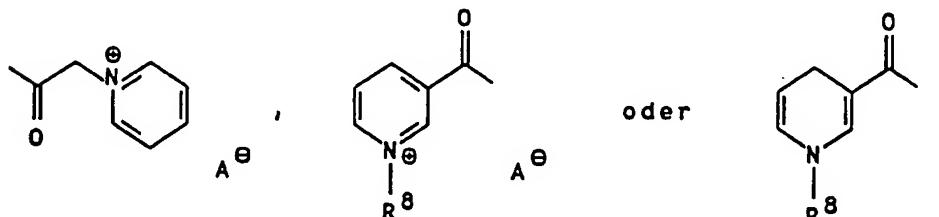
X für O oder NH steht;

20 R¹ für Wasserstoff, Methyl, (C₁-C₅)-Alkanoyl, Nicotinoyl oder (1-Methyl-3-pyridinio)carbonyl steht;

R² für Wasserstoff oder Methyl steht;

25 R³ für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Benzyl, (C₁-C₅)-Alkanoyl, unsubstituiertes Benzoyl, substituiertes Benzoyl, Pyridoyl, Thienylcarbonyl, einen der Reste

25



30

35

1 den Rest $R^9R^{9a}N-CO-$, den Rest $R^9R^{9a}N-CS-$, Phenoxy-
 carbonyl oder Benzyloxycarbonyl steht;
 R⁴ für Wasserstoff, (C₂-C₅)-Alkyl, unsubstituiertes
 Phenyl, substituiertes Phenyl oder den Rest $R^{4a}-CH_2-$
 5 steht;
 R^{4a} für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkylmercapto, den Rest
 -S(O)_mR¹⁰, wobei m für die Zahlen 1 oder 2 steht, den
 Rest -NR¹¹R¹² oder den Rest -OR¹³ steht oder
 R³ und R^{4a} zusammen für die Gruppierung -CO-O- stehen,
 10 wobei deren Carbonyl-C-Atom an die 5-Position des
 Pteridinmoleküls gebunden ist;
 R⁵ für Wasserstoff, Methyl oder Phenyl steht;
 R⁶ für Wasserstoff oder Methyl steht;
 R⁷ für Wasserstoff oder Methyl steht;
 15 R⁸ für (C₁-C₁₀)-Alkyl oder Benzyl steht;
 R⁹ für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Cyclohexyl, Phenyl
 oder Benzoyl steht;
 R^{9a} für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht;
 R¹⁰ für Methyl steht;
 20 R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander für Wasserstoff oder
 Methyl stehen;
 R¹³ für Wasserstoff, (C₁-C₁₀)-Alkyl, 2-Methoxyethyl,
 Phenyl, 3-Phenylpropyl, 3-Cyclohexylpropyl, (C₁-C₅)-
 25 Alkanoyl, Hydroxyacetyl, unsubstituiertes oder im
 Alkylteil durch einen Phenylrest substituiertes
 2-Amino-(C₂-C₆)-alkanoyl oder ((C₁-C₂)-Alkoxy)carbo-
 nyl steht;
 A^θ für ein pharmakologisch verträgliches Anion steht;
 und ihrer tautomeren Formen sowie ihrer pharmakologisch
 30 verträglichen Salze, wobei aber, wenn X für Sauerstoff
 und gleichzeitig R⁴ für den Rest $R^{4a}-CH_2-$ steht, min-
 destens einer der Substituenten R¹, R², R³ und R⁷ eine
 andere Bedeutung als Wasserstoff hat, als pharmakolo-
 gische Wirkstoffe.



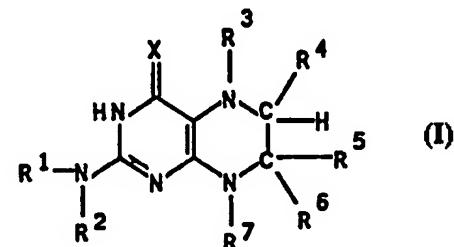
(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 31/505, C07D 475/04, 475/06		A3	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 95/32203
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 30. November 1995 (30.11.95)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP95/01785		(81) Bestimmungsstaaten: CA, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 11. Mai 1995 (11.05.95)			
(30) Prioritätsdaten: P 44 18 097.7 24. Mai 1994 (24.05.94) DE		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Brüningstrasse 50, D-65929 Frankfurt am Main (DE).		(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 28. Dezember 1995 (28.12.95)	
(72) Erfinder; und			
(75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): Pfleiderer, Wolfgang [DE/DE]; Lindauer Strasse 47, D-78464 Konstanz (DE). SCHMIDT, Harald [DE/DE]; Lorettoweg 19, D-97337 Dettelbach (DE). HENNING, Rainer [DE/JP]; Sannencho Building 3F, 40-17, Nishihara 3-chome, Shibuya-ku, Tokyo 151 (JP).			
(74) Anwalt: MULEY, Ralf; Hoechst Aktiengesellschaft, Werk Cassella, Hanauer Landstrasse 526, D-60386 Frankfurt am Main (DE).			

(54) Title: USE OF TETRAHYDROPTERIDINE DERIVATIVES AS NO-SYNTHASE INHIBITORS

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON TETRAHYDROPTERIDIN-DERIVATEN ALS HEMMSTOFFE DER NO-SYNTHASE

(57) Abstract

The present invention relates to the use of pteridine derivatives of general formula (I) in which X is O or NH and R⁴ may, for instance, be hydrogen, phenyl or the radical R^{4a}-CH₂ and R^{4a} is e.g. hydrogen, (C₁-C₄)-alkyl mercapto, the radical -NR¹¹R¹² or the radical -OR¹³, and in which R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷, R¹¹, R¹² and R¹³ have the meanings given in claim 1, which are carbon monoxide-synthase inhibitors, for the treatment of diseases caused by a raised carbon monoxide level.



(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Pteridin-Derivaten der allgemeinen Formel (I), in der X für O oder NH steht und R⁴ z.B. für Wasserstoff, Phenyl oder den Rest R^{4a}-CH₂- steht und R^{4a} z.B. für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkylmercaptopo, den Rest -NR¹¹R¹² oder den Rest -OR¹³ steht, und in der R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷, R¹¹, R¹² und R¹³ die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, die Hemmstoffe der Stickstoffmonoxid-Synthase sind, zur Behandlung von Krankheiten, die durch einen erhöhten Stickstoffmonoxid-Spiegel bedingt sind.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 6 A61K31/505 C07D475/04 C07D475/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO,A,94 14780 (THE WELLCOME FOUNDATION) 7 July 1994 see the whole document insbesondere Anspruch 6 ---	1-4,7,9
X	CHEM. BER., 1970, 722-34, KONRAD, GUENTHER ET AL 'Pteridines. XXXVII. Synthesis and properties of 2,4-diaminopteridines and their 5,6,7,8-tetrahydro derivatives' see the whole document insbesondere Seite 724, Verbindungen 17 ---	10 -/-



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

1	Date of the actual completion of the international search 14 November 1995	Date of mailing of the international search report 24.11.95
	Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Mair, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l. Application No.
PCT/EP 95/01785

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 107, no. 4, 1992 pages 1088-1091, JORENS, P.G. ET AL 'Pterins inhibit nitric oxide synthase activity in rat alveolar macrophages' cited in the application see the whole document ---	1-10
A	MOLECULAR PHARMACOLOGY, vol. 43, no. 1, 1993 pages 6-10, SAKAI, N. ET AL 'Tetrahydrobiopterin is required for cytokine-induced nitric oxide production in a murine macrophage cell line (RAW 264)' see the whole document ---	1-10
A	BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, vol. 199, no. 2, 15 March 1994 pages 504-510, SCHOEDON, G. ET AL 'Nitric oxide production depends on preceding tetrahydrobiopterin synthesis by endothelial cells: selective suppression of induced nitric oxide production by sepiapterin reductase inhibitors' see the whole document ---	1-10
A	AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY, vol. 266, no. 4, April 1994 pages L455-L460, NAKAYAMA, D.K. ET AL 'Tetrahydrobiopterin synthesis and inducible nitric oxide production in pulmonary artery smooth muscle' see the whole document insbesondere Seite L459, Zeile 24-37 ---	1-10
A	JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE, vol. 172, December 1990 pages 1599-1607, WERNER-FELMAYER, G. ET AL 'Tetrahydrobiopterin-dependent formation of nitrite and nitrate in murine fibroblasts' see the whole document insbesondere Seite 1605, Spalte 2, Zeile 29-50 -----	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP95/01785

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: 1-10 because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
In view of the large number of compounds which are theoretically defined by the formula in claim 1, the search was restricted by economic considerations to the examples and the general inventive concept.
3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO-A-9414780	07-07-94	AU-B-	5704594	19-07-94
		EP-A-	0674627	04-10-95
		US-A-	5459158	17-10-95

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 95/01785

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K31/505 C07D475/04 C07D475/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, X	WO, A, 94 14780 (THE WELLCOME FOUNDATION) 7.Juli 1994 siehe das ganze Dokument insbesondere Anspruch 6 ---	1-4, 7, 9
X	CHEM. BER., 1970, 722-34, KONRAD, GUENTHER ET AL 'Pteridines. XXXVII. Synthesis and properties of 2,4-diaminopteridines and their 5,6,7,8-tetrahydro derivatives' siehe das ganze Dokument insbesondere Seite 724, Verbindungen 17 ---	10 -/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

1

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Anmeldedatum des internationalen Recherchenberichts

14.November 1995

24.11.95

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Mair, J

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, Bd. 107, Nr. 4, 1992 Seiten 1088-1091, JORENS, P.G. ET AL 'Pterins inhibit nitric oxide synthase activity in rat alveolar macrophages' in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1-10
A	MOLECULAR PHARMACOLOGY, Bd. 43, Nr. 1, 1993 Seiten 6-10, SAKAI, N. ET AL 'Tetrahydrobiopterin is required for cytokine-induced nitric oxide production in a murine macrophage cell line (RAW 264)' siehe das ganze Dokument ---	1-10
A	BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, Bd. 199, Nr. 2, 15. März 1994 Seiten 504-510, SCHOEDON, G. ET AL 'Nitric oxide production depends on preceding tetrahydrobiopterin synthesis by endothelial cells: selective suppression of induced nitric oxide production by sepiapterin reductase inhibitors' siehe das ganze Dokument ---	1-10
A	AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY, Bd. 266, Nr. 4, April 1994 Seiten L455-L460, NAKAYAMA, D.K. ET AL 'Tetrahydrobiopterin synthesis and inducible nitric oxide production in pulmonary artery smooth muscle' siehe das ganze Dokument insbesondere Seite L459, Zeile 24-37 ---	1-10
A	JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE, Bd. 172, Dezember 1990 Seiten 1599-1607, WERNER-FELMAYER, G. ET AL 'Tetrahydrobiopterin-dependent formation of nitrite and nitrate in murine fibroblasts' siehe das ganze Dokument insbesondere Seite 1605, Spalte 2, Zeile 29-50 -----	1-10

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt I auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr. weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. Ansprüche Nr. 1-10 weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
In Hinblick auf die grosse Zahl der Verbindungen, die die Formel in Anspruch 1 theoretisch definiert, wurde die Recherche aus ökonomischen Gründen beschränkt. Die Recherche beschränkte sich auf die Beispiele und das allgemeine erfinderische Konzept.
3. Ansprüche Nr. weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
 Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 95/01785

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO-A-9414780	07-07-94	AU-B-	5704594	19-07-94